

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

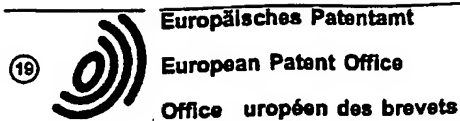
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



⑪ Numéro de publication : **0 436 426 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑫ Numéro de dépôt : 90403725.6

⑫ Int. Cl.⁶ : C07D 233/74, C07D 233/72

⑫ Date de dépôt : 21.12.90

⑬ Priorité : 22.12.89 FR 8917046

⑬ Date de publication de la demande :
10.07.91 Bulletin 91/28

⑬ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

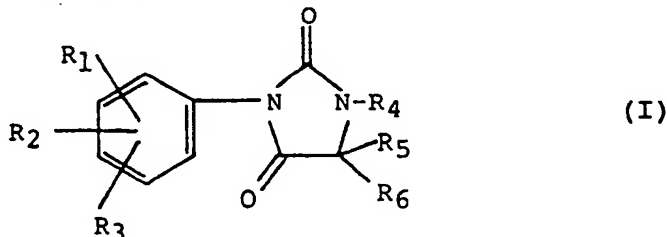
⑬ Demandeur : ROUSSEL-UCLAF
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris (FR)

⑬ Inventeur : Seuron, Patrick
20, rue de Nervieux
F-69450 St. Cyr Au Mont d'Or (FR)
Inventeur : Varrailon, Daniel
Route de Trévoux
F-01600 Reyrieux (FR)

⑬ Mandataire : Bourgouin, André et al
Département des Brevets ROUSSEL UCLAF
111, route de Nolsy B.P. no 9
F-93230 Romainville (FR)

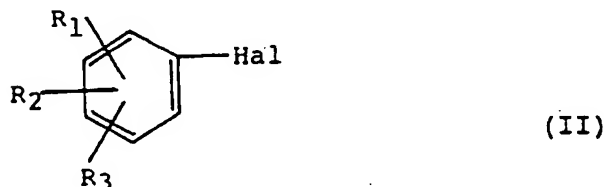
⑬ Nouveau procédé de préparation de dérivés de la 1-phénylimidazolin 2,5-dione.

⑬ Nouveau procédé de préparation des produits de formule (I) :



dans laquelle :

R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent H, alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, phényle, phénoxy, nitro, trifluorométhyle, acyle ou carboxy estérifié, R₄, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent H, alkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir le produit de formule (II) :



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, avec le produit de formule (III) :



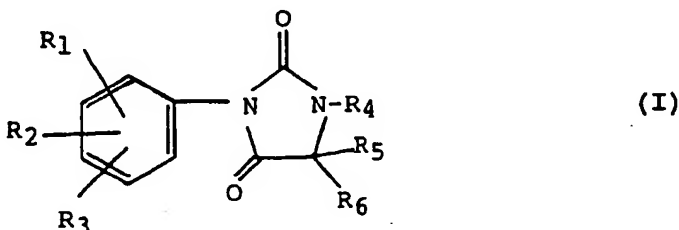
EP 0 436 426 A1

dans laquelle R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur éventuellement d'un solvant.

NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE LA 1-PHENYL IMIDAZOLINE 2,5-DIONE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de la 1-phényl imidazoline 2,5-dione.

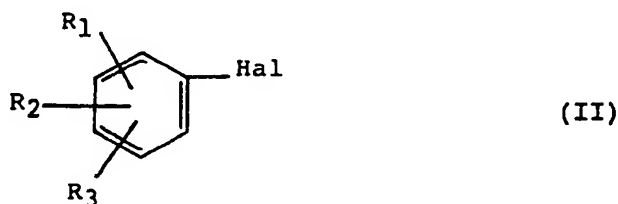
La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation des produits de formule (I) :



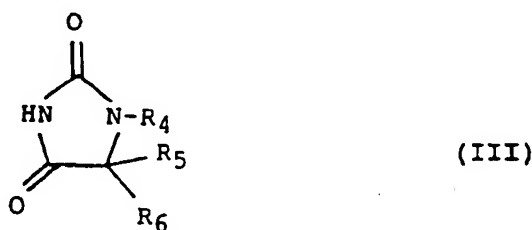
dans laquelle :

R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy, alkényloxy ou alkynyloxy, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone ou un radical phényle, phénoxy, nitro, trifluorométhyle, acyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ou un radical carboxy estérifié,

R₄, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 7 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir le produit de formule (II) :



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont la signification indiquée cidessus et Hal représente un atome d'halogène, avec le produit de formule (III) :

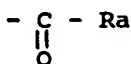


dans laquelle R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

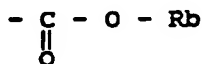
Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle, mais peut également représenter un radical n-butyle, isobutyle, sec-butyle, t-butyl ou n-pentyle,
- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical vinyle, allyle, 1-propényle, butényle ou pentényle,
- le terme radical alkynyle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical éthyne, propargyle, buty-

- nyle ou pentynyle,
 – le terme radical alkyloxy linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propyloxy ou isopropyloxy, mais peut également représenter un radical butyloxy linéaire, secondaire ou tertiaire ou un radical n-pentyloxy,
 5 – le terme radical alkényloxy linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical allyloxy, 1-butényloxy ou pentényloxy,
 – le terme radical alkynyloxy linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical propargyloxy, butynyloxy ou pentynyloxy.
 Les radicaux acyles que peuvent représenter R_1 , R_2 et R_3 peuvent notamment être représentés par la formule :



- 15 dans laquelle R_a représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical phényle. Les radicaux carboxy estérifiés que peuvent représenter R_1 , R_2 et R_3 peuvent notamment être représentés par la formule :



- 25 dans laquelle R_b représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone.
 Dans les deux cas les radicaux alkyle peuvent prendre les valeurs indiquées ci-dessus.
 – le terme radical acyle ayant renfermant au plus 7 atomes de carbone désigne de préférence un radical acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais également un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle,
 30 – le terme radical carboxy estérifié désigne de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle tel que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou aryloxy-carbonyle tel que benzyloxycarbonyle.
 La présente invention a tout particulièrement pour objet le procédé de préparation, tel que défini ci-dessus, du produit de formule (I) dans laquelle l'un des substituants R_1 , R_2 et R_3 représente un atome d'hydrogène et les deux autres représentent un radical trifluorométhyle et un radical nitro respectivement en position 3 et en position 4 sur le cycle phényle,
 35 R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 et R_6 , identiques, représentent un radical méthyle.

- Un procédé de préparation de ce composé qui est connu sous la Dénomination Commune Internationale NILUTAMIDE et la marque ANANDRON, est décrit dans le brevet français 2 329 276. En ce qui concerne les produits de formule (II), le terme Hal désigne de préférence un atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de brome ou d'iode.

- 40 Le rôle du catalyseur est vraisemblablement de piéger l'halogénure d'hydrogène qui se dégage et ainsi de faciliter la réaction de condensation du produit de formule (II) avec le produit de formule (III) pour donner le produit recherché.

- L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

- 45 Le catalyseur utilisé peut être un métal sous forme native, sous forme d'oxyde métallique ou encore sous forme de sels métalliques. Le catalyseur peut également être une base. Quand le catalyseur utilisé est un métal, ce métal peut être du cuivre ou du nickel.

- Les sels métalliques peuvent être un chlorure ou un acétate.

- 50 Quand le catalyseur est une base, cette base peut être par exemple la soude ou la potasse.

- Quand le catalyseur utilisé est une base, du diméthylsulfoxyde peut, si désiré, être ajouté au milieu réactionnel.

- L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous forme native et une base telle que la soude ou la potasse.

- 55 Le cuivre sous forme native utilisé comme catalyseur est préférentiellement sous forme de poudre.

- L'invention a particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est l'oxyde cuivreux.

Le solvant utilisé est préférentiellement choisi parmi des éthers à haut point d'ébullition tels que, par exemple, l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme et le diméthylsulfoxyde mais peut être également, par exemple, un huile à haut point d'ébullition telle que la paraffine ou la vaseline.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.

L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

Le procédé de préparation du produit recherché défini ci-dessus peut être réalisé sous pression ou à la pression atmosphérique, à une température préférentiellement élevée.

L'invention a ainsi pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée pendant plus de 2 heures.

L'invention a très précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus de 3 heures.

Les produits de départ de formules (II) et (III), sur lesquels s'exerce le procédé, objet de l'invention, pour l'obtention des produits de formule (I), sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

La préparation de produits de formule (III) est décrite notamment dans les publications suivantes :

- Zhur. Priklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)

- Tétraédron 43, 1753 (1987)

- J. Org. 52, 2407 (1987)

- Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)

- J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)

ou dans les brevets :

- allemand DRP 637.318 (1935)

- européen EP 0.130.875

- japonais JP 81.121.524.

Les produits de formule (III) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

- J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19 (4), p. 209-16 (1967)

- J. Chem. Soc., 74, (2), p. 219-21 (1972)

- Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2

- Brevet allemand 2.217.914

- Brevet européen 0.091.596

- J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 74 (2) p. 48, p. 219-21.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

Dans 383,52 millilitres d'oxyde de phényle, on introduit :

225,60 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène, décrit par exemple dans le brevet allemand DRP 637-318 (1935) et commercialisé par Hoechst R,

128,10 grammes de 5,5-diméthyl hydantoïne décrit par exemple dans Beil 24, 289 ou Fieser 7, 126 et commercialisé par Aldrich R,

et 198,53 grammes d'oxyde cuivreux

Le mélange est porté à 200°C pendant 24 heures puis refroidi à 20°C et filtré. Le résidu obtenu est rincé à l'oxyde de phényle puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase acétate d'éthyle est concentrée à sec sous pression réduite à 60°C puis reprise par du dichloroéthane ammoniacal et les cristaux obtenus sont séchés à 60°C pour donner 66,55 grammes de produit brut qui, après purification dans l'éthanol aqueux, donne 62,55 grammes de produit purifié.

Exemple 2 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazole 2,5-dione

Dans 282 millilitres de triglyme, on introduit :

112,8 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène,

64, 1 grammes de 5,5-diméthyl hydantoïne
et 33, 5 grammes d'oxyde cuivreux.

Le mélange est porté à environ $215^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ pendant 4 heures puis refroidi à 20°C et filtré. La solution triglyme est récupérée et à cette solution de triglyme (1V) sont ajoutés de l'ammoniaque 22 Bé (1V), du toluène (1V) et de l'eau déminéralisée (4V), cette solution est alors agitée à 20°C pendant 15 minutes, puis refroidie à environ -10°C et agitée de nouveau à -10°C . Après lavage et séchage, on obtient 47, 6 grammes du produit recherché.

Exemple 3 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

Dans 100 millilitres de diméthylsulfoxyde, 12, 80 grammes de 5, 5-diméthyl hydantoïne et 6, 28 grammes de potasse sous forme d'écaillies, on introduit à 20°C sous agitation :

30 millilitres de diméthylsulfoxyde, et 24, 8 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène.

Le mélange est porté à 110°C pendant un temps variable de 3 à 18 heures.

Le produit est caractérisé et dosé par chromatographie sur couche mince.

Exemple 4 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

A 96, 10 grammes de 5,5-diméthyl hydantoïne et 170, 86 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène, sont ajoutés 71, 5 grammes de cuivre sous forme de poudre.

Le mélange est porté à 200°C pendant environ 21 heures, la pression étant maintenue à 450 millibares puis refroidi à 20°C et repris dans 480 millilitres d'éthanol.

Le produit est caractérisé et dosé par chromatographie sur couche mince de la solution éthanolique.

Exemple 5 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

Dans 288 millilitres d'oxyde de phényle, on introduit :

96, 10 grammes de 5,5-diméthyl hydantoïne,

170, 86 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène, et 89, 40 grammes d'oxyde cuivrique.

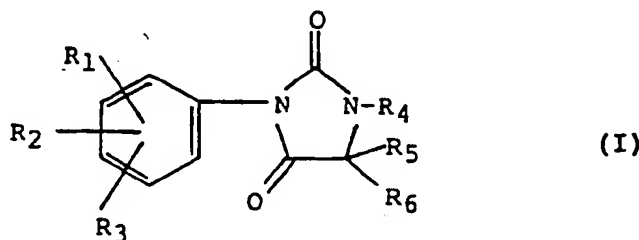
Le mélange est porté à 190°C pendant environ 23 heures puis refroidi à 20°C et filtré.

Le résidu obtenu est caractérisé dans le filtrat d'oxyde de phényle par chromatographie sur couche mince.

Les résultats analytiques obtenus pour ces 5 exemples sont identiques à ceux obtenus et indiqués dans le brevet français 2 329 276.

Revendications

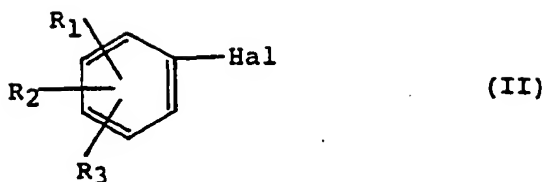
1. nouveau procédé de préparation des produits de formule (I) :



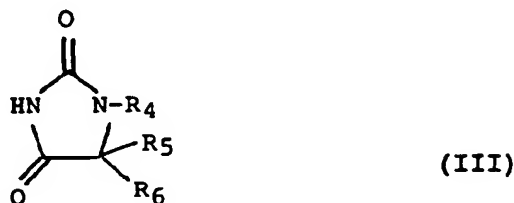
dans laquelle :

R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy, alkényloxy ou alkynyloxy, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone ou un radical phényle, phénoxy, nitro, trifluorométhyl, acyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ou carboxy stérifié,

R₄, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 7 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir le produit de formule (II) :



10 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, avec le produit de formule (III) :



20 dans laquelle R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

- 25 2. Procédé de préparation, selon la revendication 1, des produits de formule (I) dans laquelle l'un des substituants R_1 , R_2 et R_3 représente un atome d'hydrogène et les deux autres représentent un radical trifluorométhyle et un radical nitro respectivement en position 3 et en position 4 sur le cycle phényle, R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 et R_6 , identiques, représentent un radical méthyle.
- 30 3. Procédé tel que défini à la revendication 1 ou 2 dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.
4. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 3 dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous forme native et une base telle que la soude ou la potasse.
- 35 5. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 4 dans lequel le catalyseur est l'oxyde cuivreux.
6. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 5 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.
- 40 7. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 6 dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.
8. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.
- 45 9. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 8 caractérisé en ce que la réaction est réalisée pendant plus de 2 heures.
- 50 10. Procédé tel que défini aux revendications 1 et 2 caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus de 3 heures.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 90 40 3725

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	US-A-3 134 663 (HARRY KROLL (GEIGY CHEMICAL CORP.))		C 07 D 233/74 C 07 D 233/72
A	US-A-2 759 002 (W.J. CLOSE (ABBOTT LABORATORIES))		
A	CH-A- 166 004 (CHEMISCHE FABRIK VORMALS SANDOZ)		
D,A	EP-A-0 091 596 (CELAMERCK)		
D,A	FR-A-2 329 276 (ROUSSEL-UCLAF)		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D 233/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 28-03-1991	Examinateur DE BUYSER I.A.F.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire * : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie			

EPO FORM 150 (04/87) (P0602)